

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号
特表2001-512344
(P2001-512344A)

(43) 公表日 平成13年8月21日 (2001.8.21)

(51) Int.Cl.⁷
A 6 1 L 27/00

識別記号

F I
A 6 1 L 27/00

データベース* (参考)
F
M

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 15 頁)

(21) 出願番号 特願平10-536220
(86) (22) 出願日 平成10年2月11日 (1998.2.11)
(85) 翻訳文提出日 平成11年8月16日 (1999.8.16)
(86) 国際出願番号 P C T / E P 9 8 / 0 0 7 4 2
(87) 国際公開番号 W O 9 8 / 3 6 7 8 2
(87) 国際公開日 平成10年8月27日 (1998.8.27)
(31) 優先権主張番号 1 9 7 0 6 6 6 7 . 4
(32) 優先日 平成9年2月20日 (1997.2.20)
(33) 優先権主張国 ドイツ (D E)

(71) 出願人 メルク パテント ゲゼルシャフト ミッ
ト ベシュレンクテル ハフトング
ドイツ連邦共和国 デー—64271 ダルム
シュタット (番地なし)
(72) 発明者 ニース, ベルトルド
ドイツ連邦共和国 デー—64407 フレン
キッシュークルムバッハ パーノーフシュ
トラーセ 27
(74) 代理人 弁理士 金田 暢之 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 R G D アミノ酸配列をもつペプチドの表面被覆を有する骨置換材

(57) 【要約】

本発明は、R G D アミノ酸配列を有するペプチドで表面
が被覆された多孔質ポリマー材料をベースとする骨置換
材に関する。

y ˘ ˙ ˙

P BGD A ~ m _ z æ ˘ y v ˘ h ¥ 𐀀

‰ E ˙ | } [˙ 𐀀

Q D ‰ E ˙ | } [˙ “ ˙ ˘ C v 𐀀

P 𐀀

R D ‰ E ˙ | } [˙ “ ˙ ˘ C v 𐀀

- ˘ ˘ ˘ ¥ ˘ • Ø A ˙ 𐀀

S D ‰ E ˙ | } [˙ “ z 𐀀 ˙ ‰ 𐀀

˙ ˘ C v g ¥ ° ‰ “ ¥ ° ˙ 𐀀

“ ˙ R ˙ , 𐀀 𐀀

T D ‰ E ˙ | } [˙ “ { I | 𐀀

N [g A | ˘ ^ N [g 𐀀

^ ‰ “ | e g t I G ˘ 𐀀 𐀀

} [R | } [- Ø - ˘ ˘ ˘ ¥ ˘ 𐀀

u • B

U D - 𐀀 ‰ E ˙ ˙ ˘ i “ “ I ‰ 𐀀

¥ ˘ • Ø A ˙ P “ ˙ T 𐀀

V BGD A ~ m _ z æ ˘ y v ˘ h ¥ 𐀀

O O “ Ø - ˘ ˘ ˘ ¥ ˘ • Ø A ˙ 𐀀

W D 𐀀 < “ “ ˙ P “ ˙ V ˙ , 𐀀

RGD A ~ m _ z æ ˘ y v ˘ h t » 𐀀

“ Ø A 𐀀

X D u • p ‰ E ˙ 𐀀 ^ ‰ “ 𐀀

† “ Ø ‰ A - 𐀀 ˘ ~ Y ¥ 𐀀

« » 𐀀 BGD A ~ m _ z æ ˙

˘ O D ‰ E ˙ | BGD A ~ m _ z æ 𐀀

- ˙ ˙ • Ø - ˘ ˘ ˘ ¥ ˘ • Ø A Y ˙ 𐀀

x [X ˘ • Ø u • 𐀀

y >

ž

RGD A ~ m _ z æ ǎ

¥ ° ¢ L 0

{ > RGD A ~ m _ z æ ' y v ` h 田

¿ x [X g • 0 田

u • " a C N • 0 O " 田

% Ł " ~ ¥ z % ¢ 0 • 0 % C 田

0 B Æ ~ ~ X ^ C v i l 田

v [g ` < " A C " ¿ 田

g 𐀀 { ° " " O ` " 田

g " ' ¢ ` C v 田

i fl » j 0 ~ ` ~ ` D ¢ 田

« ' A • " ¿ l ` ~ 田

0 B u • 𐀀 A - - ~ " 田

" i A ... ¿ 田

j œ - - D ¢ i fl » j 田

A - 𐀀 𐀀 0 - ~ " m 𐀀 田

¿ ` ~ 𐀀 0 B ' " R A - 田

K " ` ~ ° - 𐀀 0 " 𐀀 A > 田

> - ~ " - « A 𐀀 « - ¢ ~ ° - 田

fl 𐀀 - ~ " • ¥ ~ ~ fl « A - A 田

- ~ " 0 B a 𐀀 " % 田

- « " ¢ E C X 𐀀 IV E C X • 1 •

‡ ^ s • 0 - ~ " 田

田

l W " ¢ < ¿ % " l 田

C v g " » « ¿ ~ g < 田

fi f • B ' " " « A 田

¢ ' " Ø < C v g 畢
 - † , - " C v g 畢
 s " fl € , " " ¢ - ~ " , 、 ~ 畢
 g D ¶ < " - > B S " % ‡ I - 畢
 ¶ % " ¢ ¶ " w I ' « 畢
 ' D " Ø ¢ " æ ' D " - d « 畢
 L V A p ^ C g L { [Z g ¢ 畢
 | } [" ' - ~ " m € ~ ¢ Ø B 畢
 K » ‡ € % ¶ " w I « ¿ ~ ... S - « " 畢
 N X " ° > e « v 畢
 C e O i E 、 ¿ j > 畢
 Ø - ~ € ' ' ¥ « " ' o ‡ € % B C 畢
 Æ f RGD z æ F fl » - • Ø B - 畢
 € Ø
 C v g i fl » j £ RGD z æ
 ' y v ` h C v g ¥ ° 畢
 ‡ € % C v g " " A 、 、 ^ 畢
 - Ø B ' « A - 畢
 f Ø " Ø - C v 畢
 % " 、 ~ { > " E ¶ ¶ ‡ 畢
 € Ø - ~ " - « A % " 、 ~ « 畢
 « ' u • æ • 畢
 - - ~ RGD A ~ m _ z æ ' y v 、 畢
 ¿ | } [¿ £ " Ø u • 、 畢
 C v g ¥ ° RGD z æ ' y 畢
 ~ " m € ~ ¢ Ø B j æ - J f ‡ € 畢
 、 ^ % " 、 ^ - - « % A fi 畢
 Ø ¢ " Z ~ b N ¿ " RGD z æ ' 畢

- • Ø - ~ " m O X P | O T O R U
 - æ - æ y v ` h " ' /
 ¥ ° " % « - K « » ‡ æ A
 • Ø " A » y v ` h " / L I
 ¥ ° - E h • Ø v ` h -
 ¶ < " ¢ j { > % E ¿ | } [u
 ¢ B

% " ` RGD A ~ m _ z æ ' y v `
 ¿ | } [¿ x [X
 { > " ` ¢ ` C v g
 { > " % æ ' " a ° ' < "
 { > u • RGD A ~ m _ z æ

B

‡ { > " u • p % E ¿ surface
 textured) | } [¿ ¥ ° RGD A ~ m _ z
 ` h g p A - æ ` ~ ¿
 I « »

‡ { > " % E ¿ | } [¿

Ø E h • Ø - ~ ` ~ ¶
 RGD A » ~ m _ z æ ' y v ` h

~ •

| } [¿ " ¶ n « æ ¢ ¿
 ¿ " Ø - ~ " - « Ø fl æ ' A -
 u • ~ ~ p ¢

{ > ^ « " A @ B I " R ' u

n « | RGD y v ` h • Ø - ~

n « " æ Ø ~

- æ A ~ D ¢ % E ¿ | }

^ % " | ^ N [(PMMA) A |

,

Ø ¢ ~ Y « ~ 、 “ ‘ ¥ - Ł A » 图
 、 ~ - / ~ D > “ A ° • Ø 图
 E ħ C v g » ¢ • Ø - ~ “ ‘ ¥ 图
 RGD L y v ` h ‡ € Ø B - % 图
 - v e [[A • Ø % { [图
 “ - « Ø B O “ a “ - g < ¨ ¢ ‘ “ 图
 - « A d » a “ A - € ¢ ` i 图
 l u • « ‘ I « ¨ 图
 D ¢ { l ¨ ¢ 图 O T 图 T O
 C ` D Ø P O P Q T % 图
 ‘ > ~ { > € ¨ ¢ ` C v 图
 K v - Ł A - - ~ “ A Æ f ¨ % E ħ 图
 ħ % “ { [Z g p ¢ Ø 图
 % E ħ | } [ħ “ ¢ ` C v 图
 “ ¨ A % E ħ | } [w - ¢ ‡ € 图
] ^ C v g ħ - ¥ < • Ø - 图
 ` Z ~ b N X ħ A ¶ w I 图
 Ø | } [ħ A ¨ O L æ 图
 • Ø - ~ 图
 K “ z ¨ ħ ħ Æ ~ ~ A Æ f ¨ 图

、 DE R V Q V DE R X O R DE S P O O W DE
S O Q W U W R

g p † E Ø fi ¿ “ ~ ~ 、 ^ Ø

i Ø ~ ~ » @ B I « ¿ “

L ¢ “ “ J o [• Ø i GD y v ` h ‡

E % | } [u • ~ ~ p ¢ Ø “

i • ¶ j g “ Ø

- / “ g “ ‘ ¢ ~ q AE f . ^)

~ { > ~ † E % % E ¿ |

I % A AE f . ` ^ C v g

m E % ß @ - † E Ø B (Kevloc process)

T R (Sulicoater process) iDE S Q Q T P O U

/ Ø B % E ¿ | } P O V O T U O X

ß @ - ¥ 1 † E % ` ^ ¥ ° { G

D y v ` h

- > ... D ¢ { l “

Ø B ` ^ C v g a Ł @ i

« % • Ø C v MMA % E ¿ w - ¢

` h ¢ s / B - C v g

Ł A « E w “ ¢ ¥ C v g E

K “ ` B “ E Ø B I “ A -

Ł z ß h < A

K “ C v g { Q “

A ` D O “ ¢ Q O w

B

% ~ E á O O T

“ “ O P P Q T - Ø -

RGD {z >æ ‘ `Kp “ y v

V ¥ A 𐀀RGD) A ~ m _ z æ ¿ ' 𐀀
y v ` h u • ` ~ | } [¥ ° 𐀀
~ æ y v ` h u • 𐀀

f • D ¢ y v ` h ~ y v ` h »
- ` ~ ~ Ł • Ø « i / ~

Asp= A X p

Gly O

Arg A M

Tyr ` V

Ser Z

Phe t F j 𐀀

RGD(Arg Gly Asp) ARGD(Gly Arg Gly Asp) ARGDY(Gly Arg Gly Asp
Tyr) ARGDS(Arg Gly Asp Ser) ARGDS(Gly Arg Gly Asp ¥Ser) RGDF(A
rg Gly Asp Phe) ARGDF(Gly Arg Gly Asp Phe) A y v ` h 𐀀

𐀀 Ø ¢ " A 𐀀RGD y v B

- E y v ` h " % 𐀀

{ > RGD z æ ' y v ` h » 𐀀 𐀀

- ~ " » E ' > " ¢ B ¢ " K 𐀀

Ø - ~ " D > A » ‡ E Ø 𐀀

v g ¥ ° - I ¢ " L ¢ " " 𐀀

Ø - ~ f • - ~ " ' ¥ - ` % B æ 𐀀

• - ~ ` ~ ¥ ° fi S 𐀀

y v ` h n t D 𐀀g ¥ P O O ° ^ 𐀀

~ " - « Ø B Z - " P O " " ¢ 𐀀

y v ` h p ¢ Ø ¥ ° ¢ " ' R ¥ ° 𐀀

B

‡ A y v ` h 𐀀 ¿ " ‡ " Ø 𐀀

C v g " ° ß @ A 𐀀f 𐀀 ` 𐀀

‡ € A ¢ ' - A
 D ¢ { l ¢ ~ A { >
 a ° ' < " £ " Ø A L b g ' ¢
 ¢ ' C v g ' A % E ¿ RGD z æ

' y v ' h t » B -
 • æ ¶ • Ø N - £ / Ø £ «
 - Ø B - A L b g ' {
 £ p ¥ € % ß @ RGD y v ' h
 t ‡ " ¶

' > ~ A - { l ^ ¢ ~ A
 A - > " > ~ fl a i
 i fl » j fi ' ¶

RGD z æ ' y v ' h " % E ¿ |
 Ø % A { > u • " E
 g g " ¢
 s € Ø - ~ - - f •

u • ~ C v g " A » €
 } [¿ - - « ~ ¢ Ø ' Ø ¢ " C v
 ¢ ‡ € ~ ¢ Ø ' ' ¿ ' « ¿ % " ¶

v g i RGD ¢ w L v " £
 / A a S ~ ^ C v u • ¢
 v " % Æ f , ¥ ° " % E ¿ ¥ ¢
 g ' ~ ¶

} ° K v g p I

g ' " , % † A - A - ¢

' ¥ - Ø B

- € " a " " > ~ ~ " a ¶

v € Ø B % " ' ~ D ¢ { l ¶

~ ~ J f 𐀀 • Ø 𐀀
 - 𐀀 - ~ - 𐀀 ' q Ø S ~ 𐀀 𐀀 𐀀
 ~ ~ { 𐀀 𐀀 𐀀
 { 𐀀 ~ { > 𐀀
 { 𐀀

a) % E 𐀀 | } [

𐀀 S x { [Z g i g < F R P 𐀀
 A N g i • 𐀀 j i X S ^ U 𐀀
 C g † A R æ _ » W R j E j 𐀀
 [g m } [~ a < • Ø B - 𐀀 𐀀
 ¥ g C W n fi n B P O O 𐀀
 [g - i ... a Q A • † R j 𐀀
 [X g ~ fi S < • Ø B - < g < 𐀀
 d » † „ Ø B » ° A A • 𐀀
 𐀀 𐀀

b)RGD y v ` h p 𐀀 Ø | 𐀀

RGD y v ` h 𐀀) / ~ 𐀀 𐀀
 v 𐀀RGD Z x 𐀀 ^ n t A Z - 𐀀
 £ • Ø B 𐀀 < ° E 𐀀
 、 % ~ 𐀀 ~ E W ` < " 𐀀
 [> 𐀀 𐀀ell lawn j 𐀀 , Ø - " 𐀀
 { 𐀀
 - 𐀀
 𐀀
 C v

b) GRGD - 𐀀 † 𐀀 𐀀 𐀀 𐀀

... C v g ~ ` ~ , 𐀀
 † 𐀀 𐀀

A ° F I E

G sliding bearing j

B

æ T a g D , ~ mineralization j

“ F

F

a) PMMA

C v g x b h “ A g D r
 abecular bone j ç ~ \ O fl f

‘ ... d “

b) PMMA+GRGD

– E V ç < I < “ L
 S æ - x L A < “ Z

Y

†

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 98/00742

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61L27/00

According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95 19796 A (UNIV BROWN RES FOUND) 27 July 1995 see page 7, line 14 - line 21 see page 8, line 1 - line 29 see examples 3,6	1-10
Y	US 5 330 911 A (HUBBELL JEFFREY A ET AL) 19 July 1994 see column 5, line 13 - column 6, line 52 see column 8, line 14 - line 43	1-10
Y	US 4 756 862 A (MICHNO JR MICHAEL J ET AL) 12 July 1988 see column 4, line 36 - line 65	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

S document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 August 1998

Date of mailing of the international search report

20/08/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5918 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel.: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 051 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Heck, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 98/00742

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9519796 A	27-07-1995	AU 1684595 A	08-08-1995
		EP 0741585 A	13-11-1996
		US 5759205 A	02-06-1998
US 5330911 A	19-07-1994	US 5278063 A	11-01-1994
		AT 153064 T	15-05-1997
		AU 646644 B	03-03-1994
		AU 6447290 A	28-04-1991
		CA 2066213 A	29-03-1991
		DE 69030730 D	19-06-1997
		DE 69030730 T	02-01-1998
		DK 494216 T	24-11-1997
		EP 0494216 A	15-07-1992
		ES 2102366 T	01-08-1997
		JP 5502998 T	27-05-1993
		WO 9105036 A	18-04-1991
US 4756862 A	12-07-1988	US 4164794 A	21-08-1979
		CA 1138153 A	28-12-1982
		CH 621059 A	15-01-1981
		DE 2816072 A	19-10-1978
		FR 2387028 A	10-11-1978
		GB 1602932 A	18-11-1981
		JP 1238577 C	31-10-1984
		JP 53128191 A	08-11-1978
		JP 59013211 B	28-03-1984
		US 4362681 A	07-12-1982

